

Asthma in children : towards improved monitoring strategies

Citation for published version (APA):

van Vliet, D. (2015). *Asthma in children : towards improved monitoring strategies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20150708dv>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150708dv](https://doi.org/10.26481/dis.20150708dv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

In this thesis the potential of different innovative asthma monitoring strategies in children is investigated.

In *chapter 1*, the objectives of this thesis are introduced. The pathogenesis and aetiology of asthma are shortly described. This is followed by a description of the current asthma monitoring strategy according to (inter)national asthma management guidelines, which comprises medication titration based on respiratory symptoms and lung function. Subsequently the rationale of the objectives of this thesis is given: that despite proper treatment and evidence based guidelines, asthma is not optimally controlled in many children worldwide. Thereafter, the hypotheses and the objectives of this thesis are described. Hypothetically asthma control may be achieved in more children, if monitoring of asthma would improve and treatment could be better titrated. The further description of the hypotheses for each monitoring strategy is included in the summary of the chapters below.

Chapter 2 focusses on home monitoring of asthma control. There are validated questionnaires (for example the Asthma Control Questionnaire (ACQ)) available to assess asthma control in a standardized way. Therefore asthma control can be compared within and between patients. However, a pitfall of these asthma control questionnaires is the risk for recall bias. Therefore, 2 strategies to assess asthma control were investigated, namely prospective home monitoring of symptoms combined with lung function (forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), versus retrospective assessment by means of the ACQ and FEV₁ during a clinical visit. These 2 strategies were compared and showed a low agreement between the 2 methods. Moreover, 37% of the children had lower asthma control according to the home monitor compared with the ACQ. In addition, lung function levels were significantly lower in these children compared to children with controlled or partly controlled asthma based on both methods. However only, 47% of the children were fully adherent to the use of the home monitor. This adherence must improve before the home monitor can be clinically introduced.

In *chapter 3*, the longitudinal association between asthma control, clinical characteristics and asthma-specific Quality of life (QoL) in children is investigated. Asthma control based on the ACQ, other clinical characteristics and asthma-specific QoL, all measured during regular visits every 2 months were compared. Linear mixed models were used to compare these data of the 1 year observational cohort study. Asthma control was significantly associated with asthma-specific QoL over time. Decreased asthma-specific QoL was significantly associated with increased use of β_2 -agonists, occurrence of wheezing episodes in the year before the study, occurrence of an asthma exacerbation in the 2 months prior to clinical visit, and a decline in lung function. Remarkably, there was considerable variation in QoL levels, especially in

case of uncontrolled and partially controlled disease. Therefore, asthma control and asthma-specific QoL outcomes are not mutually interchangeable.

Although asthma is an inflammatory disease, asthma management is not based on measures of the underlying airway inflammation, but on symptoms and lung function. If airway inflammation increases, loss of asthma control may follow or even an asthma exacerbation may occur. Markers of airway inflammation may be useful for doctors to assess loss of asthma control or to predict an asthma exacerbation. Therefore, in chapter 4, 5 and 6, the role of exhaled inflammatory markers in monitoring of childhood asthma is investigated.

In chapter 4 the association between asthma control and exhaled inflammation markers (volatile organic compounds (VOCs), fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and biomarkers in exhaled breath condensate (EBC)) is described. In general, no association between these inflammation markers and asthma control was found. However, children with persistently controlled or uncontrolled asthma during clinical visits could be discriminated by a set of 15 exhaled VOCs. FeNO and cytokines or chemokines in EBC had no additional value on this subgroup classification.

In chapter 5 and 6 the ability of FeNO and biomarkers in EBC or exhaled VOCs to predict an asthma exacerbation is investigated. *Chapter 5* showed that an asthma exacerbation could be predicted 14 days before the clinical manifestation of the exacerbation by a set of 7 exhaled VOCs with a sensitivity of 88%. However, when the time between sampling and exacerbation increased to 21 days, the sensitivity for prediction of an asthma exacerbation decreased to 63%. The identities of the selected VOCs were: 3 aldehydes, 1 hydrocarbon, 1 aromatic substance, and 1 ketone. *Chapter 6* showed that FeNO, acidity of EBC or inflammatory markers in EBC (interleukin (IL) 1 α , IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, TNF α) were not able to predict asthma exacerbations in children. The area under the receiver operating characteristic-curve for prediction of asthma exacerbations by FeNO and inflammatory markers in EBC was only 59%.

Finally, *chapter 7* provides a general discussion, in which the main findings of chapter 2 to 6 were discussed and compared to the literature, followed by clinical implications and suggestions for future research. Results in this thesis showed that the investigated monitoring strategies have potential to improve asthma monitoring in children. Prospective electronic home monitoring of symptoms and FEV₁ may lead to more accurate assessment of asthma control levels than retrospective assessment by means of an asthma control questionnaire. However, adherence to the home monitor needs to be optimized. Assessments of asthma-specific QoL provide a more complete picture of the health status of children with asthma. Finally, the results suggest that exhaled inflammatory markers reflect another aspect of asthma than asthma control at

one specific time point; these markers are probably useful in the indication of persistently controlled/uncontrolled disease in children, in the prediction of exacerbations, and therefore help to improve the monitoring of asthma. The studies that are presented in this thesis help to determine the direction of future research.

Samenvatting

In dit proefschrift, getiteld 'Astma bij kinderen: onderzoek naar verbetering van monitoringsstrategieën' wordt de waarde van verschillende innovatieve strategieën om monitoring van astma bij kinderen te verbeteren onderzocht.

In *hoofdstuk 1* worden de doelstellingen van dit proefschrift geïntroduceerd. De pathogenese en etiologie van astma worden kort beschreven. Dit wordt gevolgd door de beschrijving van de huidige astma monitoringstrategie conform de huidige (inter)nationale richtlijnen voor astma behandeling, namelijk het titreren van de medicamenteuze behandeling op basis van astmacontrole (luchtwegklachten, gebruik van luchtwegverwijdende medicatie en longfunctie). Vervolgens wordt de aanleiding voor het onderzoek beschreven, namelijk dat ondanks beschikbare effectieve medicamenten en wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen voor astma behandeling, astma bij veel kinderen niet optimaal gecontroleerd is. Daarna worden de hypothesen en de doelstellingen van dit proefschrift beschreven. Hypothetisch kan een goede astmacontrole worden bewerkstelligd bij meer kinderen, indien het monitoren van astma verbetert en vervolgens de behandeling hierop aangepast wordt. Een verdere uitwerking van de hypothese per specifieke monitoringstrategie, wordt in de samenvatting van de hoofdstukken hieronder besproken.

In *hoofdstuk 2* wordt het thuis meten van astmacontrole onderzocht. Astmacontrole kan op een gestandaardiseerde wijze worden gemeten met behulp van gevalideerde vragenlijsten (bijvoorbeeld de Asthma Control Questionnaire (ACQ)). Hierdoor kan de gemeten astmacontrole worden vergeleken binnen en tussen patiënten. Een valkuil van deze astmacontrole vragenlijsten, die de astma-klachten retrospectief uitvragen, is het risico voor de herinneringsbias. Daarom is in hoofdstuk 2 het dagelijks prospectief meten van astmacontrole thuis (symptomen en geforceerde expiratoire volume in 1 seconde (FEV₁)) vergeleken met het retrospectief beoordelen van astmacontrole door middel van de ACQ en longfunctie tijdens een ziekenhuisbezoek. Er bleek een slechte overeenstemming te zijn tussen de 2 methoden. Bij 37% van de kinderen werd een lagere astmacontrole gemeten met behulp van de thuismonitor ten opzichte van de ACQ. Bovendien waren longfunctie niveaus significant lager bij deze kinderen ten opzichte van kinderen met gecontroleerde of deels gecontroleerd astma met overeenstemming tussen beide methoden. Slechts 47% van de kinderen gebruikte de thuismonitor volledig trouw. Om dit instrument klinisch te kunnen toepassen dient de compliance van het gebruik van de thuismonitor te worden verbeterd.

In *hoofdstuk 3* wordt de longitudinale relatie tussen astmacontrole, astma-specifieke klinische kenmerken en astma-specifieke kwaliteit van leven bij kinderen onderzocht. Elke 2 maanden werden de volgende kenmerken gemeten en onderling vergeleken: astmacontrole op basis van

de ACQ, klinische kenmerken en astma-specifieke kwaliteit van leven. Statistische modellen voor herhaalde metingen binnen 1 patiënt werden toegepast om deze gegevens in een 1 jaar observationele cohortstudie te analyseren. Astmacontrole was significant geassocieerd met astma-specifieke kwaliteit van leven. Verminderde astma-specifieke kwaliteit van leven was significant geassocieerd met een verhoogd gebruik van β_2 -agonisten, aanwezigheid van piepende ademhaling in het jaar vóór het onderzoek, optreden van een astma-exacerbatie in de 2 maanden voorafgaand aan het ziekenhuisbezoek, en een verminderde longfunctie. Opmerkelijk was de variatie van kwaliteit van leven scores bij eenzelfde mate van astmacontrole, welke vooral bij ongecontroleerd en deels gecontroleerd astma zichtbaar was. Wij concludeerden dat astmacontrole en astma-specifieke kwaliteit van leven onderling niet uitwisselbaar zijn.

Hoewel astma een ontstekingsziekte van de luchtwegen is, wordt de behandeling van astma niet direct gebaseerd op metingen van deze onderliggende luchtwegontsteking, maar op symptomen en longfunctie. Als de luchtwegontsteking toeneemt kan verlies van astmacontrole volgen of kan zelfs een astma-exacerbatie optreden. Mogelijk kunnen artsen met behulp van markers van luchtwegontsteking het verlies van astmacontrole vaststellen of een astma-exacerbatie voorspellen. Daarom wordt in hoofdstuk 4, 5 en 6, de rol van de uitgeademde ontstekingsmarkers bij het monitoren van astma bij kinderen onderzocht.

In *hoofdstuk 4* wordt de associatie tussen astmacontrole en uitgeademde ontstekingsmarkers (vluchtige organische stoffen, fractionele uitgeademde stikstofmonoxide (FeNO) en markers in condensaat van uitgeademde lucht) beschreven. In het algemeen werd er geen associatie tussen deze ontstekingsmarkers en astmacontrole gevonden. Echter subgroepen van kinderen, namelijk kinderen met aanhoudend gecontroleerd of ongecontroleerd astma konden goed worden geclassificeerd met behulp van een set van 15 uitgeademde vluchtige stoffen. Hierbij hadden FeNO en cytokines of chemokines in condensaat van uitgeademde lucht geen toegevoegde waarde.

In *hoofdstuk 5 en 6* wordt het vermogen van FeNO en biomarkers in condensaat van uitgeademde lucht of uitgeademde vluchtige stoffen om een astma-exacerbatie te voorspellen onderzocht. In *hoofdstuk 5* wordt beschreven dat een astma-exacerbatie 14 dagen vóór klinische aanwezigheid kon worden voorspeld met behulp van een selectie van 7 uitgeademde vluchtige stoffen (sensitiviteit 88%). Echter indien de tijd tot de volgende exacerbatie toenam tot 21 dagen daalde de sensitiviteit voor het voorspellen van een astma-exacerbatie naar 63%. De geselecteerde uitgeademde vluchtige stoffen behoorden tot de volgende chemische groepen: 3 aldehyden, 1 koolwaterstof verbinding, 1 aromatische stof, en 1 keton. In *hoofdstuk 6* wordt weergegeven dat FeNO, zuurgraad van het condensaat of ontstekingsmarkers in het condensaat van uitgeademde lucht (interleukine (IL) 1 α , IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, TNF α)

niet in staat waren om astma-exacerbaties bij kinderen te voorspellen. De oppervlakte onder de receiver operating characteristic-curve voor de voorspelling van astma-exacerbaties door deze markers was 59%.

Tot slot, wordt in *hoofdstuk 7* de overkoepelende discussie gevoerd, waarin de belangrijkste bevindingen van hoofdstuk 2 tot en met 6 worden besproken en vergeleken met de literatuur, gevolgd door klinische implicaties en suggesties voor toekomstig onderzoek. De resultaten in dit proefschrift laten zien dat de onderzochte monitoring strategieën een potentieel hebben om de monitoring van astma bij kinderen te verbeteren. Het prospectief elektronisch thuis monitoren van symptomen en FEV_1 kan leiden tot een meer nauwkeurig vaststellen van astmacontrole niveaus ten opzichte van het retrospectief meten met behulp van gevalideerde astmacontrole vragenlijsten. Echter de compliantie van het gebruik van de thuis monitor moet worden geoptimaliseerd. Het bepalen van astma-specifieke kwaliteit van leven geeft een completer beeld van de gezondheidstoestand van een kind met astma dan het meten van astmacontrole alleen. Tenslotte laten de resultaten zien dat uitgeademde ontstekingsmarkers een ander aspect van astma weergeven dan de astmacontrole op één specifiek tijdstip; deze markers zijn mogelijk in staat om het monitoren van astma bij kinderen te verbeteren. De gepresenteerde studies in dit proefschrift helpen de richting te bepalen voor verder wetenschappelijk onderzoek bij kinderen met astma.